



Preeklampsi

– EN LITTERATURSTUDIE

PROSJEKTOPPGAVE

Hege Brinch

Kull H99

Det medisinske fakultet
Universitetet i Oslo

Veileder:

Babill Stray-Pedersen

Professor I, dr. med.

INNHOOLD:

	Side
Abstract	3
1. Innledning	4
2. Klassifisering av hypertensjon i svangerskapet	5
3. Preeklampsi	6
4. Forekomst	7
5. Historie	7
6. Objektive tegn:	8
- hypertensjon	8
- proteinuri	8
- ødem	9
7. Subjektive symptomer	9
8. Risikofaktorer	10
9. Etiologi	11
10. Komplikasjoner	14
11. Behandling	15
12. Profylakse	16
13. Avslutning	17
14. Referanser	18

ABSTRACT

Pre-eclampsia is a multisystem disorder that usually manifests clinically as hypertension and proteinuria. It is a disease exclusive to pregnancy, and remains a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality. Every year in Norway 4,5% of pregnant women is affected.

The condition is hard to predict. Sometimes it develops slowly. Sometimes it develops to a life-threatening situation for both mother and child in just a few hours. The most feared complications are eclampsia and HELLP-syndrome.

Despite extensive research, the mechanisms that cause pre-eclampsia are unknown, and it has been considered to be the "disease of theories". The trigger seems to originate in the uteroplacental bed due to defect trophoblast invasion and placental ischaemia. What causes this ineffective invasion is not understood yet.

The aim of treatment is to protect the mother and fetus from the consequences of hypertension and to prolong the pregnancy to avoid the problems of prematurity.

1.

INNLEDNING

Preeklampsi er en tilstand karakterisert av hypertensjon og proteinuri. Ødem er vanlig, men ikke nødvendig for å stille diagnosen. Preeklampsi er en av de hyppigste svangerskapskomplikasjoner. I Norge rammes ca. 4,5% gravide kvinner hvert år av tilstanden. Hypertensjon og hypertensjonsassosierte komplikasjoner påvises hos ca. 7-10% av alle gravide (1). Felles for flere av disse hypertensive komplikasjoner er at de forbindes med økt morbiditet og mortalitet både for mor og barn (1).

65-70% av de preeklamtiske kvinner er førstegangsfødende. Faktorer som blant annet kronisk hypertensjon, diabetes, nyresykdom og overvekt øker sjansen for utvikling av preeklampsi i svangerskapet.

Preeklampsi opptrer kun i graviditeten, dvs. ved tilstedeværelse av trofoblastvev. Mange teorier og hypoteser er i årenes løp lagt frem for å forklare tilstanden, men etiologien er i hovedsak fremdeles ukjent. Flere faktorer spiller inn og man kan derfor betegne preeklampsi som et multifaktorielt syndrom.

Tilstanden er lunefull, den kan utvikle seg langsomt, men også i løpet av få timer til en livstruende situasjon for kvinnen og fosteret. Alvorlige komplikasjoner til preeklampsi er eklampsi og HELLP- syndrom.

Det eneste kurative behandlingsalternativ er forløsning. Medikamentell behandling av blodtrykket kan være indisert på maternelle indikasjoner hvis fosteret er for immaturt til at forløsning er mulig.

I min oppgave har jeg satt meg inn stoff fra lærebøker i obstetrikk, sett på ulikheter og likheter i omkring definisjoner og deres beskrivelse av tilstanden preeklampsi. Jeg har prøvd å få en oversikt over det man ser på som gjeldende viten vedrørende etiologi, og hvilke behandlingsalternativ som foreligger. Jeg har også gjennomgått en rekke artikler i forbindelse med mulige nye årsaksforklaringer til tilstanden og i forbindelse med profylaktisk behandling. Jeg ønsker å gi en oversikt over tilstanden preeklampsi på en enkel og lettfattelig måte.

2. KLASSIFISERING AV HYPERTENSJON I SVANGERSKAPET

Klassifiseringen av hypertensjon i svangerskapet kan være forvirrende. Flere tilstander med varierende etiologi danner grunnlaget for de ulike hypertensive forstyrrelser i svangerskapet. Det er heller ikke enighet når det gjelder nomenklatur og klassifisering. Enkelte klassifikasjonssystemer blir også for detaljerte, og dermed tunge og uhåndterlige i den kliniske praksis (2). For å gjøre forvirringen komplett, er den korrekte diagnose, og dermed også klassifiseringen, en retrospektiv prosedyre og kan derfor kun bekreftes etter fødselen (3).

Uten et klassifikasjonssystem som samsvarer internasjonalt, møter man problemer. Det blir vanskelig å sammenligne kliniske resultater. Undersøkelser og intervensjoner foretatt av ulike forskningsgrupper innad i landet, og spesielt mellom ulike land, blir vanskelige å sammenligne ettersom kriteriene som ligger til grunn er forskjellige (2).

Nedenfor følger en av de mange klassifiseringer av høyt blodtrykk i svangerskapet (4). Den er enkel, oversiktlig og samsvarer mye med definisjonene en finner i nordiske lærebøker:

- a) Preeklampsi:** svangerskapsindusert hypertensjon → 20 uker med proteinuri.
- b) Svangerskapsbetinget hypertensjon:** hypertensjon → 20 uker uten proteinuri.
 - forbigående (← 12 uker post partum)
 - visende seg å være kronisk hypertensjon
- c) Kronisk hypertensjon** (essensiell og sekundær).
- d) Kronisk hypertensjon med "tilleggspreeklampsi"**

Hypertensjon som påvises før 20. svangerskapsuke er oftest et uttrykk for kronisk hypertensjon (5). Kompliseres hypertensjonen av proteinuri, brukes betegnelsen tilleggspreeklampsi (5).

3 . P R E E K L A M P S I

Ettersom det eksisterer så mange ulike klassifikasjonssystemer for hypertensjon under graviditeten sier det seg selv at definisjonen av preeklampsi ikke er entydig. De fleste klassifikasjonssystemer krever i dag proteinuri i tillegg til hypertensjon for å stille diagnosen, men en kan stille spørsmål ved kravet om kun proteinuri i klassifiseringen av preeklampsi i lyset av den patofysiologiske forståelsen om at preeklampsi er en multifaktoriell, systemisk sykdom.

I en dansk lærebok i obstetikk er definisjonen på preeklampsi : **”Hypertensjon, som er opstået i graviditeten, og som ofte er ledsaget af proteinuri”** [6]. Proteinuri er dermed ikke et diagnostisk kriterium. Andre ser ut til å mene det samme. I artikkelen **”Classification of hypertension in pregnancy”** [2] setter forfatterne Brown og de Swiet søkelys på behovet for et felles internasjonalt klassifiseringssystem. De peker på nødvendigheten av å revurdere vektleggingen av proteinuri som et av de to hovedkriterier, og mener det ignorerer det man nå vet om involvering av andre organer som lever, nyre, hjerne, koagulasjonssystem og placentagjennomblødning. Ut i fra dette har forfatterne kommet med et forslag til et nytt klassifiseringssystem for hypertensjon under graviditeten, hvor preeklampsi, noe forenklet, er definert slik:

Preeklampsi: de novo hypertensjon fra 20 svangerskapsuke som normaliseres i løpet av 3 mnd. post partum, og med krav til ett eller flere av følgende punkter:

- a) proteinuri (1+ på six)
- b) renal insuffisiens, plasmakreatinin \rightarrow \geq 100 mikromol/l
- c) leveraffeksjon, transaminase økning og/eller epigastriske øvre kvadrant-smerter
- d) nevrologiske symptomer (kramper, hyperrefleksi m/klonus, hodepine m/hyperrefleksi)
- e) hematologiske forstyrrelser, trombocytopeni; hemolyse
- f) føtal vekst-restriksjon

En ser her at ødem ikke inkluderes i underpunktene, og at proteinuri ikke er et diagnostisk kriterium.

Preeklampsi kan kategoriseres som mild eller alvorlig på bakgrunn av graden av hypertensjon og proteinuri. Mild preeklampsi defineres som blodtrykk \rightarrow \geq 140/90 mmHg og proteinuri (urinstix 1+). Alvorlig preeklampsi defineres som blodtrykk \rightarrow \geq 160/110 mmHg, og/eller proteinuri (urinstix 2+ eller mer).

Hodepine, uro, magesmerter og livlige senereflekser hos en kvinne med preeklampsi, betegnes truende eklampsi [5].

4. FOREKOMST

Hyppigheten av preeklampsi angis til mellom 2-10% av alle svangerskap, avhengig av materiale og kriterier (6). Tall fra Medisinsk fødselsregister viste at preeklampsi opptrådte i 4,1% av graviditeter i Norge i 2000, og i 4,5% i 2002. Tallene viste videre at totalt 6,5% av svangerskapene var komplisert av en hypertensiv tilstand.

Preeklampsi er en av de mest alvorligste svangerskapskomplikasjoner. Til tross for at prognosen hovedsakelig er god i vår del av verden, er tilstanden muligens den viktigste årsak til maternelle dødsfall i Norge (7). I den tredje verden har man beregnet at om lag 10-15% av den ca. halve millionen mødredødsfall som inntreffer hvert år, skyldes hypertensive svangerskapssykdommer (8).

5. HISTORIE

Eklampsi ble beskrevet i det gamle Egypt, Hellas og Roma for henholdsvis 3000, 2400 og 2000 år siden av Kahun papyrus, Hippokrates og Celsus (9). De hadde observert at enkelte gravide kvinner ble rammet av betydelige krampeanfallet som avtok etter fødselen.

Sykdommen ble gitt det greske navnet "eclampsia". Eclampsia betyr lyse, og indikerte den ofte raske og uventede opptreden. Omtrent 20% av disse kvinnene døde på grunn av hjerneaffeksjon, akutt koronarspasme, lungeødem eller nyresvikt.

På 1840-tallet klarte man å identifisere protein i urinen hos de fleste kvinnene med eklampsi (10). Man var også blitt oppmerksom på kvinnes ødematøse utseende. I 1890 gjorde sphygmanometeret det mulig å måle blodtrykk, og dermed avdekket man hypertensjon som nøkkelsymptom hos kvinner med eklampsi (10). Etter hvert ble man også oppmerksom på risikoen for økt morbiditet og mortalitet hos fosteret, selv om ikke sykdommen progredierte til krampeanfallet. De tre hovedelementene, hypertensjon, proteinuri og ødem, oppdaget man at hyppig forekom forut for krampeanfallet, og prefikset "pre-" ble heftet på (10). Dermed ble risikogravide klassifisert.

6. OBJEKTIVE TEGN

Blodtrykksmåling og strimmelprøve av urin er to obligatoriske komponenter under konsultasjonen med både jordmor og lege ved svangerskapskontrollene i Norge.

Hypertensjon

Hypertensjon i svangerskapet foreligger når det ved to separate målinger med minst fire timers mellomrom påvises systolisk blodtrykk $\rightarrow \geq 140$ mmHg og/eller diastolisk blodtrykk $\rightarrow \geq 90$ med mmHg, eller en stigning i det systoliske trykk på $\rightarrow \geq 25$ mmHg og/eller det diastoliske trykk på $\rightarrow \geq 15$ mmHg (sammenlignet med verdier i første trimester eller før graviditet).

Blodtrykksmåling er en av de viktigste svangerskapsparametere. Det diastoliske blodtrykket faller normalt ca. 10-15 med mmHg i løpet av 2. trimester (1). Mot termin vil så blodtrykket stige og komme opp mot ikke-gravide verdier igjen. Når man hos den enkelte gravide skal vurdere blodtrykket, er det vesentlig å ha kjent hennes blodtrykk fra graviditetens begynnelse. Ettersom hypertensjon er en av de hyppigste svangerskapskomplikasjoner er det viktig at blodtrykksmålingen utføres korrekt, hvis ikke kan det få store konsekvenser for pasientene (mor og foster). Den gravide bør ha hvilt minst fem minutter før blodtrykket måles. Sittende eller liggende (sideleie) er valgfritt, men ettersom blodtrykket varierer etter hvilken stilling kvinnen inntar er det meget viktig at målesituasjon og metode standardiseres. Trolig er blodtrykket høyest når det blir målt i sittende stilling, lavere i ryggeleie og lavest i sideleie, noe som bør tas i betraktning (1). Mansjetten skal være i hjertenivå. Bruk tilpasset mansjett. En for smal mansjett vil kunne overestimere trykket, og en for bred mansjett underestimerer (3). Systolisk trykk noteres der to eller flere slag gjentas rytmisk. Diastolisk trykk noteres der lyden er forsvunnet (Korotkoffs fase 5) (11). Målingen foretas tre ganger, og gjennomsnittet av de to siste målinger benyttes. Det er av betydning at samme person foretar målingene da feilkilder minimeres. Er blodtrykket målt forhøyet en gang skal det bekreftes med gjentatt måling.

Proteinuri

Proteinuri er en alvorlig komplikasjon i forbindelse med hypertensjon. Proteinuri indikerer svekket nyrefunksjon, og kan indikere en sviktende placentafunksjon som truer fosteret (12). Graden av proteinuri korrelerer med perinatal mortalitet (13) og tilfeller av intrauterin veksthemming (14).

Proteinutskillelse på 1 g/l i en tilfeldig urinprøve eller 300 mg/l i en døgnurin betegnes som proteinuri (15). I klinisk praksis brukes urinstix, fortrinnsvis morgenurin, som skal vise 1+ eller mer. Dersom proteinuri påvises i tilfeldig dagurin, bør det verifiseres i morgenurin. Hvis stiks-prøven er positiv bør man også forsikre seg om at det her ikke er tale om en urinveisinfeksjon eller forurensning med vaginalsekret (15). Andre grunner til proteinuri kan være nyresykdom eller bindevevssykdom.

Eklampsi og alvorlig hypertensjon kan forekomme uten proteinuri (16), og dermed garanterer ikke en fraværende proteinuri en fraværende eklampsi-risiko. Proteinuri uten samtidig signifikant hypertensjon kan også være en tilkjennegivelse/manifestasjon av preeklampsi. Avvikende funn fra normalen (hypertensjon + proteinuri = preeklampsi), som det overfor nevnte her demonstrerer, viser at lite kan forutsies. Man må se både proteinuri og hypertensjon som faresignaler alene, ettersom eklampsirisikoen eksisterer med kun det ene element tilstede.

Ødemer

Graviditet gir en fysiologisk væskeretensjon som alene tilsvarer en vektøkning på ca. 6kg (17). Når væskemengden overstiger en viss grense, tilkommer påvisbare ødemer. Ca. 60-80% av de gravide kvinnene utvikler ødemer mot slutten av graviditeten, spesielt deklive (6).

Ødemer kan inngå i sykdomsbildet ved preeklampsi. Minst 85% av pasientene utvikler tydelige ødemer (6). Ofte utvikler de seg raskt, og medfører dermed en hurtig økning i vekt, dvs. en vektøkning på \rightarrow 1kg pr. uke. Ødemene forbundet med preeklampsi er universelle (inkluderer ansikt og hender). I en undersøkelse fant man derimot at kun 10% av kvinnene som utviklet eklampsi hadde hatt en rask vektøkning (18).

Den klassiske diagnostiske triade innbefattet i flere tiår hypertensjon, proteinuri og ødemer. I våre dager vektlegges ødemer og rask vektøkning lite. Først og fremst fordi de fleste gravide utvikler ødemer. Disse kan komme raskt uten at det utvikles preeklampsi. Ikke minst fordi alvorlig preeklampsi og eklampsi kan oppstå uten utvikling av ødemer. Som tidligere nevnt inngår ikke lenger ødemer i den klassiske definisjonen.

7. SUBJEKTIVE SYMPTOMER

Mild preeklampsi kan forløpe asymptomatisk. Den gravide har ingen plager og føler seg i god form. I Norge går gravide jevnlig til kontroll hos lege og jordmor slik at en tidlig kan fange opp et forhøyet blodtrykk og/eller protein i urinen.

Forverring av tilstanden viser seg ved at pasienten får hodepine og synsforstyrrelser i form av uklart syn, flimring for øynene, dobbeltsyn og skotomer (6). Nedsatt nyrefunksjon viser seg ved oliguri. Leverpåvirkning gir smerter i epigastriet og oppad i høyre side av abdomen, kvalme og oppkast. Disse symptomene indikerer oftest fulminant sykdomsforløp og skal føre til akutt innleggelse.

8. RISIKOFAKTORER

Preeklampsi oppstår hyppigst hos primigravida, og 65-70% av preeklamtiske kvinner er gravid for første gang (5). De fleste tilfeller (70%) oppstår etter 37.svangerskapsuke, 10% før 32. uke (5). Tidligere svangerskap beskytter mot tilstanden. Om det første svangerskap forløper uten hypertensive komplikasjoner reduseres risikoen for utvikling av preeklampsi med bortimot 90% i en neste graviditet (19). For en kvinne som har hatt preeklampsi i første svangerskap, er imidlertid risikoen for gjentakelse i annet svangerskap mye høyere, omtrent 14% (20). Graviditet med ny partner øker også risikoen (3, 28).

I det andre svangerskap synes intervallet mellom første og andre fødsel også å ha en effekt. Økende intervall mellom fødslene ser ut til å øke risikoen for preeklampsi hos kvinner uten tidligere preeklampsi. Hos kvinner med preeklampsi i det første svangerskap synes derimot et langt intervall (→15 år) å redusere risikoen i svangerskap nummer to (20).

Kronisk hypertensjon forekommer hos 1-2% av alle gravide (1). Ved kronisk hypertensjon er det økt risiko på 20-25% for tilleggs -preeklampsi (1). Risikoen for preeklampsi er høyere for kvinner under 25, og for kvinner over 35. For den yngre gruppen har dette sammenheng med at de ofte er førstegangsfødende. I den eldre gruppen er prevalensen for en underliggende hypertensjon høyere, og dermed øker risikoen for preeklampsi.

Høy "body mass index" (BMI) er en kjent risikofaktor, særlig den sentrale fedme. En overvektig kvinne vil med større sannsynlighet utvikle preeklampsi og/eller kronisk hypertensjon sammenlignet med en normalvektig kvinne.

Diabetes mellitus øker risikoen for svangerskapsindusert hypertensjon (dermed også preeklampsi) med ca. 12% ved både etablert -og ved svangeskapsdiabetes (21). Om det på mors side foreligger anamnese på tidligere preeklampsi eller eklampsi er dette også forbundet med en øket risiko. Dette indikerer en arvelig komponent i sykdomsprosessen.

Øker risiko	Reduserer risiko
<ul style="list-style-type: none">• primigravid status• essensiell hypertensjon• diabetes / glukoseintoleranse• overvekt• nyre- og bindevevssykdom• dyslipidemi• alder under 20 og over 35 år• familieanamnese med hensyn til preeklampsi• tidligere preeklampsi• koagulopatier• homocysteinemi	<ul style="list-style-type: none">• tidligere graviditet uten preeklamtisk komplikasjon• lang periode med seksuelt samliv

Lengde på seksuelt samliv, hvor en i tiden før befruktning eksponeres for de paternelle antigener, har vist å redusere risikoen for preeklampsi (3).

9. ETIOLOGI

Enorme mengder data er blitt innsamlet i årenes løp, og mange teorier fremsatt i forsøket på å forklare tilstanden preeklampsi. Årsaken til preeklampsi er fremdeles ikke endelig fastslått. Man er etter hvert blitt klar over at det ikke bare dreier seg om én underliggende faktor, men om flere, og at det her er snakk om et multifaktorielt syndrom. Det karakteristiske preeklamptiske syndrom oppstår kun i graviditeten, dvs. ved tilstedeværelse av trofoblastvev. Tilstanden kan oppstå uten tilstedeværelse av et foster, noe en ser hos pasienter med mola hydatidosa (6). Preeklampsi er en utbredt systemisk forstyrrelse og det er dermed mange organer involvert. Her nevnes bare noe.

Placenta:

Under en normal graviditet gjennomgår spiralarteriene en rekke forandringer. De invaderes av cytotrofoblasten som bryter ned endotelet og erstatter det med fibrinoid. De fysiologiske forandringene som inntreffer er en forberedelse på et øket behov for blod og næringsstoffer både for en voksende placenta og et foster (22). Blodårene til placenta omdannes fra å være et system med høy motstand, høyt trykk og lav blodstrøm, til et system med lav motstand, lavt trykk og høy blodstrøm. Tap av endotel og muskellag fører til at blodårene ikke lenger reagerer på vasomotoriske stimuli. Fosterets blodtilførsel er stabil og høy.

Ved preeklampsi vil kun om lag halvparten til to tredeler av deciduas spiralarterier undergå denne fysiologiske forandringen (22). Arteriene forblir trange og oppnår kun 40% av diameteren til arteriene i det normale svangerskap (22). Dette fører til en begrenset placentar blodstrøm som blir mer og mer kritisk utover i svangerskapet. I tillegg beholder blodårene sine kontraktile elementer og forblir dermed sensitive til vasomotoriske stimuli (noradrenalin, angiotensin II), og en stabil blodstrøm umuliggjøres.

Disse forandringene er ikke spesifikke for preeklampsi. De forekommer også ved IUGR uten preeklampsi. Noe en også finner både ved preeklampsi og ved IUGR er akutt aterosose.

Akutt aterosose kalles de typiske vaskulære lesjoner en finner i de placentale arterier som ikke har gjennomgått de ovenfor nevnte normale fysiologiske endringer. I lesjonene finner man opphopning av fibrin, trombocytter og lipidfylte makrofager. Disse opphopninger blokkerer delvis arteriolene og fører til sirkulasjonsforstyrrelse. Placentafunksjonen kompromitteres dels ved en nedsatt gjennomblødning, dels ved at det oppstår mange infarkter. Dette medfører risiko for vekstretardering/ IUGR og fosterdød (2). (Det er også en øket risiko for abruptio placenta).

Det vasomotoriske system:

Den maternelle hypertensjon skyldes en øket perifer motstand.

Man har ikke kunnet påvise en sirkulerende substans i blodet som kan forklare den økte perifere motstand, derimot synes følsomheten for vasopressin, katekolaminer og angiotensin II å være forhøyet (6). I den normale graviditet er følsomheten for angiotensin II (AT II) nedsatt. Den nedregulerte følsomhet er maksimal i andre trimester, hvoretter den sakte øker mot den ikke-gravide situasjon (23). En ser også en nedregulering av AT II reseptorer (24). Den nedsatte følsomheten for AT II tapes hos gravide som senere i graviditeten utvikler preeklampsi, og det er vist en økning i AT II reseptorer (23,24).

Noen undersøkelser tyder på at balansen mellom prostacyklin og tromboxan A2 er forskjøvet ved preeklampsi (6). Prostacyklin, som produseres i endotelcellene, medfører en vasodilatasjon og motvirker trombocyttaggregering. Tromboxan A2, som primært dannes i trombocytterne og placenta, har derimot en kraftig karkontraherende effekt og fremmer aggregeringen av trombocytter. Hos gravide med preeklampsi har undersøkelser vist en nedsatt konsentrasjon av prostacyklin og forhøyet konsentrasjon av tromboxan A2.

Leveren:

I alvorlige tilfeller av preeklampsi er leveren også påvirket. Post mortem undersøkelser av pasienter som døde av eklampsi har vist leverskade. Blødninger, periportale fibrin-avleiringer og områder med infarkt og nekrose er funnet (12). De hepatiske skadene ser ut til å komme sekundært til aktivering av koagulasjonssystemet, endotelskade og vasokonstriksjon. Verdien av leverenzymene og plasmabilirubin er forhøyet. Klinisk kan en av og til se ikterus som videre kan progrediere til leversvikt. Subkapsulært hematom og leverruptur kan også forekomme. Leverpåvirkningen kan gi utslag i kvalme, oppkast og epigastriske smerter eller ømhet. Disse symptomene er oftest et tegn på en fulminant sykdomsprosess. Forstyrrede leverprøver finner man i 20% av tilfellene ved preeklampsi. Dette er et alvorlig faresignal. Risikoen for prematuritet og IUGR er da også øket (25).

Nyrene:

Det har lenge vært kjent at nyrefunksjonen ved preeklampsi er svekket. Man finner både glomerulær og tubulær dysfunksjon. Glomeruli forstørres og svulmer til tider utover i proksimale tubuli. Dette pga. svelling og vakuolisering av lipider i endotelcellene i kapillær-nøstet. Svellingen gjør lumen mindre. Forandringene blir kalt glomerulær endoteliose og resulterer i at den glomerulære filtrasjonsrate reduseres. Det tydeligste tegn på den glomerulære dysfunksjon er proteinuri. Mengden proteinuri gjenspeiler i klinikken alvorlighetsgraden i sykdomsprosessen.

Den renale skade kan bli så alvorlig at den til slutt fører til nyresvikt enten gjennom tubulær eller kortikal nekrose (26).

Endotelet:

Endotelet utgjør en selektiv permeabilitetsbarriere for utveksling av substanser mellom blod og vev, men det har flere funksjoner. Det syntetiserer og secernerer en rekke substanser med innflytelse på blant annet blodkoagulasjon (heparansulfat, PGI₂, NO, von Willebrand-faktor), blodtrykk og lokal blodgjennomstrømning (PGI₂, NO, endothelin-1) samt vandring av celler gjennom karveggen (celle-adhesjonsmolekyler) [27].

Endotelskade er et av hovedelementene i patofysiologien ved preeklampsi, og forårsaker det brede spekter av sykdommens manifestasjoner [28]. Dette inkluderer aktivering av koagulasjonssystemet, væske-ekstravasjon grunnet dysfunksjon i endotelbarrieren og øktet pressoreffekt fra vasoaktive substanser [29]. Klinisk viser dette seg som økt blodtrykk, abnormal koagulasjon, ødemer og proteinuri.

Genetikk:

Mottakeligheten for preeklampsi har en arvelig maternell komponent, selv om dens presise natur fremdeles er uklar. Undersøkelser har vist at den genetiske komponent muligens enten er mindre, eller mer variert og kompleks enn hva man tidligere trodde [30]. Mange hypoteser foreligger rundt den genetiske årsaksforklaringen. Det har blant annet blitt foreslått at gener på kromosomene 1, 3, 9 eller 18 kan spille en rolle. I tillegg er preeklampsi er forbundet med faktor V Leiden (protrombin-genvariant) og en variant av genet for angiotensin (denne varianten finnes også hos personer med essensiell hypertensjon og koronare hjertelidelser). Dessverre har man enda ingen sikre forklaringer. Spennvidden av de mange genetiske etiologier og forbindelser reflekterer antagelig preeklampsiens multifaktorielle natur.

Man kan tenke seg at de ulike genetiske komponentene vil kunne bidra til en maternell fenotype som, i møte med den riktige placentale trigger, vil resultere i det kliniske preeklampsiske syndrom. Hva som eventuelt er triggeren vites foreløpig ikke. En paternell eller føtal genotype kan være av betydning for en immunologisk reaksjon på placentasjon [3].

10. KOMPLIKASJONER

Preeklampsi er forbundet med økt morbiditet og mortalitet hos både mor og barn. Tilstanden har et uforutsigbart forløp. Fra å virke fredelig kan en plutselig stå overfor en fulminant progresjon. En mild preeklampsi kan dermed være potensielt meget farlig. Fryktete komplikasjoner til preeklampsi er eklampsi, HELLP- syndrom.

Eklampsi:

Eklampsi er den fryktete konsekvens ved preeklampsi fordi det er forbundet med uakseptabel høye mortalitet- og morbiditetsrater (31). Eklampsi betegner et generalisert krampeanfall. Tall fra Medisinsk Fødselsregister viser at det i Norge forekommer årlig ca. 50-60 tilfeller av eklampsi. Eklampsi kan opptre tidlig i svangerskapet, men de fleste tilfeller sees i siste del av svangerskapet, ca. 50% før fødselen, 25% under og 25% etter fødselen (1). Postpartum eklampsi inntreffer vanligvis innen de første 48 timer, men kan sees opp til tre uker etter fødselen (32). Debutsymptomene kan være hodepine, synsforstyrrelser og motorisk uro. I 15-20% av tilfellene kan krampeanfallene forekomme uten forutgående symptomer (32), og i disse tilfellene kan man være i tvil om det dreier seg om eklampsi eller krampe av annen årsak. Oftest inntreffer det eklamptiske anfall hos pasienter med stigende blodtrykk og massiv proteinuri, men proteinuri er vist å være fraværende i 20-40% av tilfellene (32). Det eklamptiske anfall ligner meget et epileptisk grand mal anfall, og består av en prekonvulsiv -, en tonisk -, en konvulsiv og en komatøs fase. Ca. 10% av dem som rammes får varig nevrologisk sekvele (1). Anfall forebygges først og fremst ved å behandle blodtrykket tilstrekkelig.

HELLP – syndrom (Hemolysis, Elevated Liverenzymes, Low Platelets):

Kombinasjonen av hemolyse, påvirket leverfunksjon og trombocytopeni kalles i den amerikanske litteraturen HELLP- syndrom og er også en alvorlig komplikasjon til preeklampsi. Tilstanden forekommer hos 2-4% av kvinner med preeklampsi, og inntreffer dermed hyppigere enn eklampsi (1). Tall fra Medisinsk Fødselsregister viser at det hvert år i Norge er ca 100 kvinner som rammes. Ved HELLP- syndrom er det beskrevet at 60% av kvinnene mister barnet antenatalt og at den maternelle mortalitet er opp imot 24% (31). HELLP - syndromet kjennetegnes ved smerter i epigastriet eller under høyre costalbue, og er ofte ledsaget av kvalme og brekninger. Syndromet klassifiseres alltid som alvorlig preeklampsi uansett grad av hypertensjon og proteinuri (1). De alvorligste tilfeller opptre gjerne forholdsvis tidlig i svangerskapet, men kan debutere både under og etter svangerskapet. Mistanke om HELLP –syndrom er indikasjon for øyeblikkelig innleggelse i fødeavdeling og krever forløsning uansett tidspunkt i svangerskapet.

11.

BEHANDLING

Ettersom man ikke kjenner årsaken til preeklampsi, og heller ikke har klarlagt hele patofysiologien, er det vanskelig å fremlegge prinsipper for en rasjonell behandling. Den eneste effektive behandling er i dag å avslutte graviditeten. Om gestasjonsalderen er 37 uker eller mer bør man sette i gang fødselen (15). I ca 30% av tilfellene står man derimot overfor en gestasjonsalder på mindre enn 37 uker. Dette gir opphav til vanskelige terapeutiske overveielser, og mors risiko må veies mot barnets risiko ved å bli født for tidlig.

Innleggelse:

Da preeklampsi er en tilstand som meget raskt kan forverres, vil det alltid være indikasjon for innleggelse. Begrunnelsen for innleggelse er ikke at sengeleie anses for å ha noen avgjørende terapeutisk verdi, men fordi komplikasjoner da vil kunne oppdages hurtig (6). Dersom preeklampsi under innleggelse ikke kan verifiseres, eller om tilstanden viser seg å være fredeligere enn antatt, kan pasienten utskrives til tett ambulant kontroll. Den gravide trenger da ro, hvile og skal sykemeldes (5). Gravide med alvorlig preeklampsi, "tilleggspreeklampsi", truende eklampsi eller lett preeklampsi som debuterer i 24.-35. svangerskapsuke bør som en hovedregel være på sykehuset til de har født (5,6).

Medikamentell behandling:

Den medikamentelle behandlingen har som mål å beskytte den gravide mot effektene av alvorlig hypertensjon (særlig hjerneblødning) og eklampsi, bremse sykdomsutviklingen og å forlenge svangerskapet (unngå iatrogen prematuritet). Fremdeles er det obstetrikere som er forsiktige vedrørende den hypertensive behandlingen av kvinner med preeklampsi fordi en bekymrer seg for effekten medikamentene har på den placentale perfusjon. Preeklampsi skal ikke behandles med legemidler utenfor sykehus. Behandlingen er en spesialistoppgave. Blodtrykk over 160/110 krever behandling på maternell indikasjon, og ved behandlig tilstrebes et diastolisk blodtrykk på ca. 90-100 mmHg (1,5).

Metyldopa (Aldomet) har lang tradisjon i obstetrikken. Metyldopa er en sympatikus-hemmer, og reduserer blodtrykket ved hemming av sympatikusaktiviteten både ved en sentralnervøs påvirkning og ved en effekt på perifere sympatiske nerveender. Metyldopa har en veldokumentert god antihypertensiv virkning. Det tolereres vanligvis godt og er sikkert for både mor og foster. Medikamentet brukes som førstevalg ved preeklamptisk hypertensjon og administreres peroralt. Hyppige bivirkninger er sedasjon, svimmelhet og munntørrehet (33).

Kombinerte alfa- og betablokkere blir til tider foretrukket av klinikere på grunn av deres lave bivirkningsprofil sammenlignet med metyldopa. Labetalol er blitt brukt av gravide i annet og tredje semester uten påvisning av skadelige effekter og har vist å gi en rask og

sikker blodtrykksreduksjon. Labetalol brukes alene eller i kombinasjon med metyldopa, og er førstehåndspreparat i barseltiden. Overgang til morsmelk er minimal (7).

Om blodtrykket ved innleggelsen er meget høyt, eller at den preeklampsiske tilstand plutselig forverres, er det indikasjon for en akutt blodtrykksnedsettende behandling. Førstevalget er nå injeksjoner med Labetalol. Infusjoner med samme preparat benyttes der enkeltinjeksjoner ikke gir vedvarende effekt. Dihydralazin har lenge vært det mest brukte preparat ved fødeavdelinger i forbindelse med akutt behandling av hypertensjon. Det er nå avregistrert, men benyttes fremdeles enkelte steder.

Ved alvorlig preeklampsi der risikoen er stor for utvikling av eklampsi, kan man også behandle med infusjoner med magnesiumsulfat.

Kalsiumblokkere (Nifedipin/Adalat) er enda et alternativ, men sikkerheten ved bruk under graviditet er enda ikke klarlagt da erfaring fra mennesker ikke er tilstrekkelig (33). De brukes lite hos gravide i Norge (7).

12.

PROFYLAKSE

Flere intervensjoner, deriblant natriumrestriksjon, diuretika- profylakse, kalsium- og magnesiumsupplement og supplement av umettede omega-3 fettsyrer er blitt vurdert som profylakse eller som behandling av preeklampsi.

Ingen av disse intervensjoner har vist en sikker påvirkning på sykdomstilfellene (3). Behandling med lavdose acetylsalisylsyre har lenge vært omdiskutert. Kontrollerte randomiserte forsøk har vist at profylaktisk rutinebehandling med acetylsalisylsyre ikke reduserer risikoen for å utvikle preeklampsi. Derimot har en kunnet vise effekt av profylaktisk behandling hos kvinner som i utgangspunktet har høy risiko for å utvikle preeklampsi (34). Det gjenstår å finne den optimale behandlingsdose, og på hvilket tidspunkt behandlingen bør igangsettes (34).

Hvilke parakliniske undersøkelser kan så tipse oss om hvilke kvinner som ligger i faresonen for utvikling av preeklampsi? Det forskes kontinuerlig på å finne en eller flere markører som kan gi oss en mulighet til tidlig å kunne forutsi hvem som vil rammes av preeklampsi. Selv om man kjenner til risikofaktorer som fedme, familieanamnese og hypertensjon tidlig i svangerskapet, egner disse seg ikke til å peke ut høyrisikopasienten. I internasjonal litteratur er det beskrevet mer enn 100 kliniske, biofysiske og biologiske tester for å predikere risiko for utvikling av preeklampsi (5). Sensitiviteten og spesifisiteten ved disse testene forblir for lav til at de kan benyttes som et verktøy i en screening (35).

Vanskeligheten med identifisere risikopasienten vanskeliggjør en eventuell profylaktisk behandling.

13. AVSLUTNING

Preeklampsi er fremdeles en av de ledende årsaker til maternell og føtal morbiditet og mortalitet. Til tross for aktiv forskning i flere tiår, er tilstandens etiologi fremdeles et enigma. Nyere forskning foreslår at flere underliggende grunner eller predisponerende faktorer fører til endotelial dysfunksjon. Flere organer og systemer involveres,- en kan snakke om et preeklampsi-syndrom. Det er opplagt at en sannsynlig ansvarlig mekanisme til preeklampsi-syndromet ikke eksisterer. Det ser ut til at flere mekanismer virker samtidig og til og med multipliserer hverandre(36). Letingen etter den underliggende grunn til denne tilstanden og etter en klinisk markør som kan forutse hvilke kvinner som vil utvikle preeklampsi pågår. Forebyggelse er det ultimate mål.

REFERANSELISTE

1. Maltau JM, Øian P. Hypertensjon i svangerskapet. I: Bergsjø P, Maltau JM, Molne K, Nesheim B-I, red. *Obstetikk*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2000: 83-8.
2. Brown MA, de Swiet M. Classification of hypertension in pregnancy. *Balliere's Best Practice & Research* 1999; 13: 27-39.
3. Greer IA. Pregnancy induced hypertension. In: Chamberlain G, Steer P, red. *Turnbull's Obstetrics*. London: Churchill Livingstone, 2001: 333-53.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1-22.
5. Haram K, BJørge L, Guttu K, Bergsjø P. Preeklampsi- en oversikt. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1437-42.
6. Larsen JF et al. Hypertension I graviditeten. Larsen JF, Bock JE, Fisher-Rasmussen W, Ottesen B, Pedersen LM, Phillip J, Secher NJ, Westergaard JG, red. *Obstetrik*. København: Munksgaard, 1999: 213-23.
7. Nesheim B-I. Graviditet, fødsel og amming. I: *Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell* 2004: 437-44.
8. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia and the Caribbean. *BJOG* 1992; 99: 547-53.
9. Stevens JM. Gynaecology from ancient Egypt: The papyrus Kahun-a translation of the old treatise of gynaecology that has survived from the ancient world. *Med J Aust* 1975; 2: 949-952.
10. Mellembakken J. Preeklampsi and inflammation. PGD Thesis. University of Oslo. 2002
11. Meland E. Hjerne og kretsløp. I: Hunskår S, red. *Allmennmedisin*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003: 262-301.
12. Miller AWF, Hanretty KP. Hypertension in pregnancy. In: Miller AWF, Hanretty KP, red. *Obstetrics illustrated*. Edinburgh and London: Churchill Livingstone, 2001: 114-21.
13. Naeye RL, Friedman EA. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 133: 8-10.
14. Tervila L, Groecke C, Timonen S. Estimation of gestosis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1973; 52: 235-235.
15. Falck Larsen J. Graviditet kompliseret af sygdom hos moderen. I: Falck Larsen J, red. *Gynækologi/Obstætrik*. København: Munksgaard, 2000: 162-69.
16. Sibai BM, McCubbin JH, Anderson GD, Lipschitz J, Dilts PV. Eclampsia: observations from 67 recent cases. *Obstet Gynecol* 1981; 58: 609-613.
17. Aadland G, Backe B, Hunskår S. Svangerskap, fødsel og familieplanlegging. I: Hunskår S, red. *Allmennmedisin*. Oslo: Gyldendal Akademisk, 2003: 612-638.
18. Chelsey LC. Hypertensive disorders in pregnancy. *Appleton-Century-Crofts* 1978, New York.
19. Cambell DM, MacGillivray I. Pre-eclampsia in second pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985; 92: 131-140.
20. Trogstad L, Eskild A, Magnus P, Samuelsen SO, Nesheim B-I. Changing paternity and time since last pregnancy; the impact on pre-eclampsia risk. A study of 547 238 women with and without previous pre-eclampsia. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1317-22.

21. Howy C, Beard RW. Report to the meeting on the results of the Uk survey of diabetic pregnancies. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists 1982, London.
22. Khong TY, de Wolf F, Robertson WB, Brosens I. Inadequate maternal vascular response to placentation in pregnancies complicated by pre-eclampsia and by small-for-gestational-age infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93:1049-59.
23. Gant NF, Chand S, Worley RJ, Whalley PJ, Crosby UD, Macdonald PC. A clinical test useful for predicting the development of acute hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 1-7.
24. Baker PN, Broughton Pipkin F, Symonds EM. Platelet angiotensin II binding sites in normotensive and hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 436-440.
25. Romeo R, Vizoso J, Emamian M et al. Clinical significance of liver dysfunction in pregnancy-induced hypertension. *Am J Perinatol* 1988; 5: 146-151.
26. Lindheimer MD, Katz AI. The kidney in pregnancy. In: Brenner BM, Rector FC, editors. *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 1988: 1253-1295.
27. Geneser F. Histologi- påmolekylærbiologisk grundlag. Geneser F, red. København: Munksgaard, 1999: 391-414.
28. Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ et al. Preeclampsia: an endothelial cell disorder. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1200-04.
29. Salas SP. What causes pre-eclampsia? *Balliere's Best Practice & Research* 1999; 13: 41-57.
30. Thornton JG, Macdonald AM. Twin mothers, pregnancy hypertension and preeclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 570-570.
31. Cambell S, Lees S. Disorders of placentation. In: Cambell S, Lees S, editors. *Obstetrics by ten teachers*. London: Arnold, 2000: 157-174.
32. Villar MA, Sibai BM. Eclampsia. *Obstet Gynecol Clin North AM* 1988; 15: 355-377.
33. Felleskatalogen 2004
34. Nesheim B-I. Acetylsalisylsyre mot preeklampsi? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 2116-7,
35. Stamilio DM, Sehdev HM, Morgan M, Propert K, Macones G. Can antenatal clinical and biochemical markers predict the development of severe preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 589-94.
36. Schlembach D. Pre-eclampsia—still a disease of theories. *Fukushina J Med Sci* 2003; 49: 69-115.